

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**ANEMIAS: CARACTERIZAÇÃO E IMPLICAÇÕES EM
MEDICINA DENTÁRIA**

Marta Alexandra de Almeida Rocha

MESTRADO INTEGRADO

2011

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**ANEMIAS: CARACTERIZAÇÃO E IMPLICAÇÕES EM
MEDICINA DENTÁRIA**

Marta Alexandra de Almeida Rocha

Dissertação orientada pela **Dr.^a Ana Cristina Jácome**

MESTRADO INTEGRADO

2011

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Ana Jácome pela orientação na execução desta dissertação.

À minha família por todo o apoio incondicional.

Aos meus amigos e colegas de faculdade, em especial à Patrícia Santos e Sofia Messias por toda a amizade e carinho demonstrados ao longo destes anos.

Ao Pedro pelo carinho, força e motivação.

Muito obrigada

RESUMO

A anemia é uma das várias patologias sistêmicas que têm manifestações orais. Esta é uma disfunção hematológica que resulta de uma diminuição no nível normal da hemoglobina (Hb) circulante.

O objectivo principal desta dissertação é abordar os tipos de anemia que têm manifestações e implicações em Medicina Dentária. Para tal, foi realizada uma pesquisa de artigos científicos *online*, na base de dados MEDLINE, em inglês, publicados nos últimos 15 anos. As palavras-chave escolhidas para realizar a pesquisa foram: *anemia, classification, dental management, oral manifestations*.

Uma ampla variedade de factores pode causar anemia, incluindo doenças hereditárias, deficiências nutricionais, hemorragia, doenças crónicas e neoplasias. A anemia pode também ter origem imunológica, idiopática ou exógena. As anemias podem ser classificadas consoante a aparência dos eritrócitos ou conforme a fisiopatologia. O tipo de anemia mais comum é a ferropénica, seguindo-se a anemia de doença crónica. As manifestações e implicações orais das anemias dependem do seu tipo, mas a maioria manifesta-se por palidez e/ou icterícia da mucosa oral, glossite atrófica, entre outras. Anemias mais raras, como a falciforme e a talassémia têm manifestações orais mais severas, implicando um tratamento dentário cuidadoso. É então importante o médico dentista conhecer a patologia e saber identificá-la, de modo a elaborar um correcto plano de tratamento para o paciente.

Palavras-chave: anemia, caracterização, implicações, Medicina Dentária.

ABSTRACT

Anemia is one of the many systemic diseases that have oral manifestations. It is a hematological disease resulting from a decrease in the normal amount of circulating hemoglobin.

The main goal of this paper is to approach the types of anemia that have manifestations and implications in dentistry. It was done a research by scientific articles on MEDLINE, in English, published in the last 15 years. The key-words used were: anemia, classification, dental management, oral manifestations.

A variety of factors can cause anemia, including hereditary disorders, nutritional deficiencies, blood loss, chronic diseases and neoplasms. Anemia can also be caused by immunologic, idiopathic or exogenous factors. Anemia can be classified by red blood cells appearance or by its pathogenesis. The most common type of anemia is iron deficiency anemia, and the second most common is anemia of chronic disease. The oral manifestations and implications depend on its type, but most of them have manifestations like paleness or jaundice of oral mucosa, atrophic glossitis, among others. Rare types of anemia, like sickle cell anemia or thalassemia have more severe manifestations that imply a careful oral and dental treatment. It is important the dentist know the disease in order to elaborate a correct treatment plan for the patient.

Key-words: anemia, characterization, implications, dentistry.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Anemia de doença crónica
ADN	Ácido desoxirribonucleico
G6PD	Glucose-6-fosfato desidrogenase
Hb	Hemoglobina
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina <i>sickle</i> (falciforme)
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
SPV	Síndrome de Plummer-Vinson
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS	2
3. ANEMIAS RELACIONADAS COM HEMORRAGIA	3
3.1. ANEMIA FERROPÊNICA	3
3.1.1. CARACTERIZAÇÃO	3
3.1.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA	4
3.1.3. SÍNDROME DE PLUMMER-VINSON (SPV)	5
4. ANEMIAS HEMOLÍTICAS	7
4.1. DEFICIÊNCIA EM GLUCOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE	8
4.1.1. CARACTERIZAÇÃO	8
4.1.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA	9
5. HEMOGLOBINOPATIAS	11
5.1. ANEMIA FALCIFORME	11
5.1.1. CARACTERIZAÇÃO	11
5.1.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA	13
5.2. TALASSÊMIA	14
5.2.1. CARACTERIZAÇÃO	14
5.2.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA	17
6. ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS	19
6.1. ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS	19
6.1.1. ANEMIA POR DEFICIÊNCIA EM VITAMINA B12	19
6.1.2. ANEMIA POR DEFICIÊNCIA EM ÁCIDO FÓLICO	23
6.2. ANEMIA APLÁSICA	24
6.2.1. CARACTERIZAÇÃO	24
6.2.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA	25

6.2.3.	ANEMIA DE FANCONI.....	27
7.	ANEMIA DE DOENÇA CRÓNICA (ADC).....	28
7.1.	CARACTERIZAÇÃO.....	28
7.2.	IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA.....	29
8.	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
	ANEXOS.....	35
	ANEXO 1 – FIGURAS.....	36
	ANEXO 2 – TABELAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

A anemia é uma das várias patologias sistémicas que têm manifestações orais e outras implicações em Medicina Dentária. Esta é uma disfunção hematológica que resulta de uma diminuição no nível normal da hemoglobina (Hb) circulante (Derossi & Raghavendra, 2003), sendo definida por níveis de Hb abaixo de 13,5g/dl nos homens e abaixo de 12 g/dl nas mulheres, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (Balducci, 2010). A Hb normal consiste numa molécula constituída por um grupo heme que contém ferro, e por quatro cadeias de globina (duas cadeias alfa e duas cadeias beta) (Muncie & Campbell, 2009).

Na medida em que estes valores são apenas concentrações e não medidas absolutas, devem ser considerados com atenção, e sempre no contexto do volume dos fluidos corporais, já que a sub-hidratação ou sobre-hidratação podem afectar os valores da concentração de Hb. Por outro lado, factores como idade, gravidez, altitude, hábitos tabágicos e etnia, influenciam a concentração da Hb (Holcomb, 2005).

Apesar de a anemia ser reconhecida como um problema de saúde pública desde há muitos anos, existe apenas um pequeno progresso no que diz respeito à sua melhoria, e portanto a prevalência da mesma permanece bastante alta. Estima-se que mais de 3 mil milhões de pessoas no mundo são anémicas, a maioria das quais nos países em desenvolvimento da África e Ásia (Jamil *et al.*, 2008). Este facto deve-se à grande incidência de hemoglobinopatias, infecções e deficiências nutricionais nestas regiões (Holcomb, 2005).

A incidência e a prevalência da anemia aumentam com a idade. As mulheres têm maior tendência a terem anemia do que os homens (durante os anos reprodutivos), devido à menstruação. No entanto, a maioria dos estudos relata que depois dos 65 anos a anemia é mais comum nos homens do que nas mulheres (Holcomb, 2005; Balducci, 2010).

A anemia pode ser caracterizada por alterações na quantidade ou características da Hb presente nos eritrócitos, ou por alterações no tamanho dos eritrócitos circulantes. Uma ampla variedade de factores pode causar anemia, incluindo doenças hereditárias, deficiências nutricionais (deficiência em ferro, vitamina B12 e ácido fólico, por exemplo), hemorragia, infecções, doenças crónicas e neoplasias. A anemia pode também ter origem imunológica, idiopática ou exógena (com por exemplo por uso de

medicação ou de produtos químicos). A nível mundial, o tipo de anemia mais comum é a ferropénica (anemia por deficiência em ferro) (Holcomb, 2005).

A correcção e a prevenção da anemia podem ajudar na esperança média de vida. Ao causar hipóxia, a anemia limita a energia disponível para a actividade celular e para a síntese de novas proteínas. A falta de actividade celular causa redução na síntese proteica, o que induz imunossupressão, aumentando assim a susceptibilidade para o aparecimento de infecções. Por outro lado, indivíduos com anemia, especialmente idosos, têm maior risco de morte por doença coronária e de virem a sofrer de demência (Balducci, 2010).

A anemia é uma patologia na maioria dos casos assintomática, sendo apenas descoberta geralmente em análises sanguíneas de rotina (Holcomb, 2005). No entanto, muitos tipos de anemia têm algumas manifestações orais, sendo que a patologia em si pode afectar o tratamento em Medicina Dentária (Derossi & Raghavendra, 2003). Deste modo, é importante o médico dentista conhecer os diferentes tipos de anemias, os sinais e sintomas orais, bem como as implicações das mesmas na prática clínica.

2. CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS

As anemias podem ser classificadas quanto à patogénese em: anemias relacionadas com hemorragia, anemias hemolíticas, hemoglobinopatias e anemias hipoproliferativas (Derossi & Raghavendra, 2003) (Anexo 2 – tabela 1). Um outro tipo de anemia não contemplado nestes grupos, mas com relevância para a medicina dentária é a anemia de doença crónica (ADC).

As anemias podem também ser classificadas consoante a aparência dos eritrócitos presentes no sangue periférico, em virtude da dimensão dos mesmos. Deste modo, a anemia pode ser: microcítica (eritrócitos muito pequenos), macrocítica (eritrócitos muito grandes) ou normocítica (eritrócitos de tamanho normal). Pode ser também classificada consoante a concentração de Hb: a anemia microcítica é hipocrómica (concentração de Hb muito baixa), enquanto que a anemia normocítica e macrocítica são normocrómicas (concentração de Hb normal) (Derossi & Raghavendra, 2003; Holcomb, 2005).

Nesta dissertação serão abordados vários tipos de anemias com base na classificação relacionada com a patogênese.

3. ANEMIAS RELACIONADAS COM HEMORRAGIA

3.1. ANEMIA FERROPÉNICA

3.1.1. CARACTERIZAÇÃO

Anemia ferropénica (anemia microcítica e hipocrômica) é a disfunção hematológica mais comum (Long *et al.*, 1998), afectando aproximadamente 30% da população mundial. Em indivíduos do sul asiático há uma prevalência aumentada, em comparação com outras regiões, uma vez que a dieta dos mesmos é baseada em alimentos pobres em ferro (DeRossi & Raghavendra, 2003).

O ferro é um componente essencial do grupo heme da Hb, e portanto, uma restrição na distribuição de ferro aos precursores de eritrócitos, pode limitar a eritropoiese (Goodnough *et al.*, 2010).

Ocorre deficiência em ferro quando as perdas ou necessidades de ferro excedem a sua absorção. É assim comum ocorrer anemia ferropénica em crianças durante as fases de crescimento rápido (pois ocorre expansão eritróide), especialmente em bebés prematuros, crianças em idade pré-escolar, e durante a adolescência. Por outro lado, a gravidez implica também uma necessidade adicional de ferro.

A hemorragia é a principal causa de deficiência em ferro em adultos. A hemorragia gastro-intestinal é causa principal de anemia ferropénica nos homens e em mulheres na pós-menopausa (Pasricha *et al.*, 2010). Uma má absorção de ferro também pode causar anemia, o que se verifica após gastrectomia, ou devido a disfunções na mucosa intestinal. Acloridria (falta de ácido clorídrico) e a atrofia que se verifica na gastrite atrófica, também podem causar má absorção de ferro. A doença celíaca, que é uma patologia comum do intestino delgado, pode causar tanto hemorragia oculta, como má absorção (DeRossi & Raghavendra, 2003). A colonização do estômago por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) está também associada com anemia ferropénica, pois

pode impedir a absorção de ferro, tendo uma elevada prevalência na população em geral. A presença desta bactéria também é um factor de risco para a úlcera péptica e cancro do estômago (Annibale *et al.*, 2000).

O diagnóstico da anemia ferropénica é especialmente importante em crianças, pois pode ter efeitos nocivos no sistema nervoso central, estando associada com deficiências mentais e motoras (DeRossi & Raghavendra, 2003). Em adultos pode causar problemas cognitivos e comportamentais. Entre mulheres grávidas, a anemia ferropénica tem sido associada a riscos aumentados de baixo peso da criança à nascença, bem como prematuridade do parto (Pasricha *et al.*, 2010). Por outro lado, deficiência em ferro pode contribuir para baixa imunidade celular, deficiente actividade bactericida dos leucócitos polimorfonucleados, bem como inadequada resposta dos anticorpos (Lu & Wu, 2004). O teste definitivo para a anemia ferropénica é a medição da ferritina sérica. Um nível baixo de ferritina sérica indica um estado de deficiência em ferro (Tefferi, 2003).

A principal manifestação da anemia ferropénica é a palidez, que pode ser observada na pele, mucosas, unhas e conjuntiva. A presença de icterícia é normalmente pouco evidente (DeRossi & Raghavendra, 2003), consistindo na cor amarelada das mucosas e pele.

A presença de coiloníquia é também observada, sendo esta uma patologia que se caracteriza por unhas anormalmente finas que perderam a convexidade natural, tornando-se planas ou côncavas (unhas em forma de colher). No entanto, esta manifestação é raramente encontrada na prática clínica (Takahashi *et al.*, 2010).

A maioria dos pacientes com anemia por deficiência em ferro responde à terapia oral com sulfato de ferro, 200 mg, 3 vezes ao dia. Foi demonstrado que o ácido ascórbico potencia a absorção do ferro, e deve ser considerado como um suplemento em pacientes que demonstram uma pobre resposta a administração de ferro (DeRossi & Raghavendra, 2003).

3.1.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA

As manifestações orais da anemia ferropénica incluem palidez das mucosas, glossite atrófica e queilite angular. A palidez da mucosa oral é visível especialmente no palato mole, língua e tecidos sublinguais. A deficiência em ferro pode contribuir para

uma diminuição na imunidade celular, actividade dos leucócitos polimorfonucleados bactericida deficiente, resposta dos anticorpos inadequada e anormalidades epiteliais que podem causar elevada prevalência de candidose oral (factor etiológico da queilite angular) e glossite atrófica (Lu & Wu, 2004).

Na glossite atrófica (anexo 1- figura1), ocorre perda das papilas filiformes e fungiformes, o que resulta numa língua eritematosa e lisa que pode mimetizar glossite migratória (língua geográfica). A diferença é que na língua geográfica as lesões têm bordos queratóticos brancos. Para além da deficiência em ferro, outras deficiências nutricionais (deficiência em ácido fólico, vitamina B12, riboflavina e niacina) são causas comuns de glossite atrófica. Outras etiologias incluem infecções sistémicas (como sífilis), infecção localizada, amiloidose, doença celíaca, xerostomia desencadeada por alguns medicamentos e síndrome de Sjögren. A glossite atrófica causada por deficiências nutricionais frequentemente causa uma sensação dolorosa na língua (glossodínia) (Reamy *et al.*, 2010).

A queilite angular que ocorre na comissura dos lábios, é causada por infecção por *Candida albicans*, resultando em fissuras e eritema, e algum nível de desconforto (Long *et al.*, 1998).

3.1.3. SÍNDROME DE PLUMMER-VINSON (SPV)

A síndrome de Plummer-Vinson (SPV), também conhecida como síndrome de Paterson-Kelly ou disfagia sideropénica, é definida por uma tríade que consiste em disfagia, anemia ferropénica e existência de redes na parte superior do esófago (Derossi & Raghavendra, 2003; Demirci *et al.*, 2005). Estas redes são finas membranas (2-3mm de espessura) de tecido esofágico normal, que podem ser encontradas em aproximadamente 5-15% dos pacientes com disfagia (Demirci *et al.*, 2005). A principal importância clínica da SPV consiste no diagnóstico diferencial com outras causas de disfagia, por exemplo, tumores malignos ou estenoses esofágicas, especialmente quando a disfagia é o principal sintoma (Atmatzidis *et al.*, 2003).

Dados exactos sobre a incidência e prevalência da síndrome não estão disponíveis. Na primeira metade do século XX, a SPV parecia ser comum em indivíduos caucasianos dos países escandinavos, particularmente entre mulheres de meia-idade, apesar de existirem casos descritos em crianças e adolescentes.

Hoje em dia, esta patologia é extremamente rara. No entanto, a sua ocorrência em associação com a doença celíaca tem sido relatada em casos esporádicos (Mnif *et al.*, 2010).

A rápida quebra na prevalência da SPV relaciona-se com a melhoria da nutrição e da redução da deficiência em ferro nos países onde a síndrome foi previamente descrita (Novacek, 2006). Na Turquia, no entanto, alguns casos continuam a ser relatados. Em África, apesar da má nutrição e deficiência em ferro serem comuns, a existência de SPV é rara.

A patogénese da SPV permanece pouco clara. O factor etiológico mais importante é a deficiência em ferro. Foi demonstrado que a deficiência em ferro leva à redução das enzimas oxidativas dependentes do ferro, o que resulta em degradação gradual dos músculos da faringe. O tracto digestivo é muito susceptível à deficiência em ferro e, como resultado, a atrofia da mucosa leva ao desenvolvimento das redes.

Outros factores etiológicos da SPV incluem a predisposição genética ou até processos auto-imunes. A transmissão genética tem sido pouco aceite, no entanto, têm sido descritos casos de vários elementos da mesma família com esta patologia (Demirci *et al.*, 2005; Novacek, 2006).

O diagnóstico das redes esofágicas é confirmado por métodos radiológicos ou endoscopia (anexo 1- figura 2). O método radiológico, no entanto, é mais apropriado porque a endoscopia pode, por vezes, perder o ponto da estenose benigna, e não verifica a maioria das disfunções de motilidade. Na esofagografia, a rede é normalmente detectada no esófago superior abaixo da cricóide, mostrando uma fina membrana através do esófago. A rede esofágica mostra hipertrofia ou atrofia das células escamosas que é, por vezes, combinada com inflamação crónica (Kim *et al.*, 2005).

Os sintomas da anemia ferropénica tais como fraqueza, palidez, fadiga e taquicardia, estão também presentes na SPV (Demirci *et al.*, 2005). Outros sinais clínicos são: deformação das unhas das mãos e dos pés (coiloníquia), conjuntivite, dermatite seborreica, hiperqueratose, queratite (inflamação na córnea), blefarite (inflamação nas pálpebras), distúrbios visuais e asfixia. Cerca de 30% dos casos de SPV são acompanhados de esplenomegália. Também se pode observar um aumento da glândula tiroideia (Kim *et al.*, 2005).

As manifestações orais desta patologia incluem palidez das mucosas, glossite atrófica, queilite angular, perda precoce de dentes e muitas vezes xerostomia. As

alterações atróficas não são limitadas à cavidade oral, sendo também encontradas na faringe, na parte superior do esófago e vagina. O sintoma mais importante desta síndrome é a disfagia. A disfagia é normalmente não dolorosa, e pode ser intermitente ou progressiva ao longo dos anos, geralmente limitada a sólidos (Derossi & Raghavendra, 2003).

O primeiro passo no tratamento da SPV é clarificar a causa da deficiência em ferro, para excluir presença de hemorragia activa, tumores malignos ou doença celíaca.

A SPV pode ser tratada com suplementos férricos e dilatação mecânica. Os suplementos de ferro, por si só, podem resolver a disfagia em muitos pacientes (Novacek, 2006).

Apesar da ocorrência de SPV ser muito rara, tem sido identificada como um factor de risco para o desenvolvimento de carcinoma pavimentocelular (Demirci *et al.*, 2005). É aceite que a alteração da mucosa atrófica do tracto digestivo do esófago superior ou hipofaringe devido a anemia ferropénica pode levar ao desenvolvimento de cancro (Kim *et al.*, 2005). Deste modo, é imperativo a monitorização frequente destes pacientes para prever o desenvolvimento de lesões malignas (Derossi & Raghavendra, 2003).

4. ANEMIAS HEMOLÍTICAS

A ocorrência de anemia devido a hemólise resulta da sobrevivência diminuída dos eritrócitos, quer devido a factores intracorporulares (genético) ou extracorporulares. Tem de ocorrer uma hemólise considerável antes que uma anemia possa ser detectada, porque a medula óssea tem a capacidade de aumentar a produção de eritrócitos para 8 vezes mais em resposta à sobrevivência reduzida dos eritrócitos.

A icterícia (cor amarelada da esclerótica, pele e mucosas) é frequentemente vista em pacientes com anemia hemolítica (excepto em casos de hemólise *minor*), uma vez que o fígado é incapaz de excretar o excesso de bilirrubina. Esta molécula é o principal produto do metabolismo do grupo heme da hemoglobina.

As características das análises laboratoriais em situações de anemia hemolítica são: reticulocitose, Hb diminuída e bilirrubina sérica não conjugada aumentada, com células normocrómicas e normocíticas num esfregaço periférico. A medição do tempo de sobrevivência dos eritrócitos pode ajudar a identificar a etiologia (extracorporal

ou intracorpúscular). Um pequeno número de eritrócitos do paciente é marcado com crómio radioactivo e re-injectado. Um factor extracorpúscular pode ser identificado quando, semelhantemente, eritrócitos marcados de um dador são removidos tão depressa como os próprios do paciente. Quando as células do dador sobrevivem mais do que as do paciente, um factor intracorpúscular pode ser identificado como a causa. Quando a hemólise ocorre, haptoglobinas (globulinas que se ligam à Hb) ligam-se aos eritrócitos e formam o complexo haptoglobina-hemoglobina, que é rapidamente removido do sistema. As anemias hemolíticas têm então níveis séricos de haptoglobina diminuídos (Derossi & Raghavendra, 2003).

4.1. DEFICIÊNCIA EM GLUCOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE

4.1.1. CARACTERIZAÇÃO

A deficiência na enzima glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma das disfunções genéticas mais comuns em todo o mundo, sendo portanto a desordem metabólica mais comum dos eritrócitos. Esta enzima desempenha um papel importante na preservação da integridade das células vermelhas e na defesa contra as agressões oxidativas (Youngster *et al.*, 2010).

Estima-se que cerca de 400 milhões de pessoas no mundo inteiro transportem uma mutação no gene G6PD que está associado à deficiência da enzima (Elyassi & Rowshan, 2009; Youngster *et al.*, 2010). A maior prevalência da deficiência em G6PD é observada em África, sul da Europa, médio oriente, sul asiático e nas ilhas do Pacífico central e sul. Sabe-se que a deficiência em G6PD dá protecção contra a malária, particularmente a forma mais severa. Em áreas endémicas da malária normalmente existem mais indivíduos com a deficiência, talvez por ser uma vantagem evolutiva.

A deficiência em G6PD é uma patologia genética ligada ao cromossoma X, causada por mutações no gene da G6PD, sendo que a incidência da patologia é maior nos homens do que nas mulheres (Elyassi & Rowshan, 2009).

Os eritrócitos são sensíveis às lesões por oxidantes normalmente inactivadas por glutathione. As células com deficiência em G6PD têm diminuição na regeneração da glutathione. Assim, sobre stress oxidativo, os grupos sulfidril da Hb e as membranas

celulares sofrem oxidação e formam um precipitado (corpos de Heinz), levando à lise da célula (Derossi & Raghavendra, 2003). Esta situação pode ser facilmente detectada num esfregaço sanguíneo (Elyassi & Rowshan, 2009).

A hemólise induzida por medicamentos é considerada a consequência adversa mais comum da deficiência em G6PD. Por outro lado, a ocorrência de doenças infecciosas parece ser também um factor precipitante (como hepatite ou pneumonia). Outros factores que podem levar a stress oxidativo são ingestão de favas e outras condições como cetoacidose diabética (Youngster *et al.*, 2010).

4.1.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA

Qualquer profissional de saúde tem de ter precauções no tratamento do paciente com deficiência em G6PD, pois o tratamento inadequado destes pacientes que desenvolvem anemia hemolítica aguda pode causar danos neurológicos permanentes ou morte.

Vários medicamentos podem causar hemólise nestes pacientes. Estes podem interagir com a Hb e com o oxigénio, levando à formação intra-celular de peróxido de hidrogénio e outros radicais, o que faz com que a Hb e outras proteínas sejam oxidadas, levando à perda de função e morte celular (Elyassi & Rowshan, 2009).

Foram estudados os efeitos de vários medicamentos e chegou-se a conclusão de que substâncias como dapsona (tratamento de pênfigo), azul de metileno, nitrofurantoína (antibiótico), azul de toluidina e fenazopiridina (analgésico) devem ser evitadas em pacientes com deficiência em G6PD. O azul de metileno é um medicamento usado para tratar metemoglobinémia (Youngster *et al.*, 2010). Assim, medicamentos como benzocaína, lidocaína, articaína, prilocaína e nitrato de prata, que podem induzir metemoglobinémia, devem ser evitados (Elyassi & Rowshan, 2009). O azul de toluidina é um agente usado para diagnóstico de tumores malignos orais e da tiróide.

Por outro lado, sabe-se que medicamentos como o paracetamol, aspirina, vitamina C, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, metamizol, entre outros, são considerados seguros, desde que administrados nas doses terapêuticas normais (Youngster *et al.*, 2010).

Altikat *et al.* (2002) estudaram os efeitos de determinados anestésicos como halotano, isoflurano, quetamina, sevoflurano, prilocaína, diazepam e midazolam na

actividade enzimática de G6PD. Chegaram à conclusão de que o isoflurano, sevoflurano, diazepam e midazolam tinham um efeito inibitório da actividade de G6PD *in vitro*, enquanto que o halotano, quetamina ou prilocaína não tinham. Por outro lado, não há casos documentados que mostrem que as benzodiazepinas, codeína, propofol, fentanil ou quetamina possam causar crises hemolíticas no paciente deficiente em G6PD.

Como já referido, a ocorrência de infecções é também um factor que desencadeia hemólise nos pacientes com deficiência em G6PD. Uma variedade de agentes infecciosos, incluindo *Escherichia coli*, *Rickettsiae*, vírus da hepatite, cáries, *Salmonella* e *Streptococci* beta-hemolíticos poderão estar implicados. Quereshy *et al.* (2000) descreveram um caso de paciente com deficiência em G6PD que desenvolveu anemia hemolítica secundária a uma infecção maxilo-facial com origem num dente cariado.

Os factores responsáveis pela destruição acelerada de eritrócitos deficientes em G6PD durante a ocorrência de infecções não são conhecidos. Uma possível explicação é que as células vermelhas são danificadas por radicais oxidantes, gerados por macrófagos, mecanismo semelhante ao que acontece na hemólise induzida por medicamentos.

Em geral, a hemólise ocorre 1 a 3 dias após o contacto com os factores desencadeantes. O paciente pode desenvolver cianose, dores de cabeça, fadiga, taquicardia, dispneia, letargia, dor lombar ou abdominal, esplenomegália, hemoglobinúria e icterícia. Também os produtos de degradação da Hb ao acumularem-se no sangue, causam icterícia e podem ser excretados na urina, sendo a mesma de cor acastanhada (Elyassi & Rowshan, 2009).

Algumas manifestações orais consistem na cor amarelada do palato duro e do pavimento da boca, devido à icterícia. Há um aumento da trabeculação do osso, que se traduz radiograficamente por um aumento da radiotransparência. Isto ocorre devido à hiperplasia dos elementos eritróides na medula óssea (Derossi & Raghavendra, 2003).

A ocorrência de hemólise aguda em adultos deficientes em G6PD não requer tratamento específico (excepto em crianças). No entanto, em raras ocasiões, esta pode ser suficientemente severa para ser necessária uma transfusão sanguínea. Deste modo, uma contagem de células completa deve ser realizada para avaliar a necessidade de transfusão sanguínea (Elyassi & Rowshan, 2009).

5. HEMOGLOBINOPATIAS

5.1. ANEMIA FALCIFORME

5.1.1. CARACTERIZAÇÃO

A anemia falciforme (normocítica e normocrômica) é uma hemoglobinopatia (defeito genético que resulta numa estrutura anormal de uma cadeia de globina), sendo uma patologia genética autossômica caracterizada pela presença de uma molécula de Hb anormal, designada por hemoglobina S (HbS) (Ramakrishna, 2007; Maia *et al.*, 2011).

É uma das doenças genéticas mais comuns no mundo, estimando-se que cerca de 70 milhões de indivíduos transportam o gene. Este encontra-se presente em 10% dos afro-americanos e em mais de 25% da população do oeste africano.

Esta patologia foi originalmente reconhecida e descrita por Herrick, em 1910. Quando presente em quantidades significativas, e em circunstâncias específicas, HbS causa distorção dos eritrócitos, e estes ficam com forma de foice. A anormalidade da patologia está na porção de globina da molécula de Hb. Uma única alteração de uma base no ADN resulta na substituição de ácido glutâmico (normal) por valina na sexta posição da cadeia beta de globina (Ramakrishna, 2007). Na anemia falciforme, a maior parte da Hb (75-100%) é HbS, e a restante é hemoglobina fetal (HbF) que é anormal estar presente em adultos. Nos indivíduos heterozigóticos, apenas 20-45% da Hb é S e a restante é Hb A (normal). Neste caso, uma das cadeias é anormal, enquanto que em homozigotia ambas as cadeias alfa e beta são anormais. Os pacientes heterozigóticos normalmente levam uma vida normal, sem sintomas da doença, excepto quando submetidos a níveis anormalmente diminuídos de oxigénio. (Derossi & Raghavendra, 2003).

As manifestações subsequentes são devidas às propriedades físicas alteradas dos eritrócitos com HbS (Ramakrishna, 2007). Em situações de baixo nível de oxigénio, as moléculas de HbS tornam-se desoxigenadas, e a presença de valina na sequência de HbS resulta em agregações hidrofóbicas que causam um aumento na viscosidade sanguínea. Além disso, os eritrócitos em forma de foice perdem a deformabilidade, o que é necessário para passarem na microcirculação, obstruindo capilares, restringindo o fluxo sanguíneo aos órgãos, o que resulta em crises dolorosas, anemia hemolítica

severa, predisposição para infecção bacteriana e hiperbilirrubinemia crónica (Maia *et al.*, 2011).

Os órgãos que são comumente afectados por episódios recorrentes de vaso-oclusão são: articulações das extremidades, cérebro, rins, ossos (incluindo a mandíbula), pulmões, retina e pele. Determinadas circunstâncias como diminuição do pH, aumento da temperatura e do tónus muscular, podem contribuir para aumentar a existência de células falciformes, por modificação da curva de dissociação de oxigénio da Hb (Ramakrishna, 2007).

O diagnóstico da anemia falciforme não pode ser feito a partir de um esfregaço de sangue periférico, já que as células não se tornam falciformes até que haja diminuição na pressão do oxigénio. Actualmente, este é feito a partir de electroforese da Hb, que identifica varias moléculas de Hb no sangue medindo a diferença nas taxas de migração no campo eléctrico (Derossi & Raghavendra, 2003). Os valores de Hb variam entre 5-9g/dl, sendo que a sobrevivência dos eritrócitos está marcadamente diminuída. A hiperplasia que se verifica na medula óssea ajuda na manutenção dos níveis de Hb (Ramakrishna, 2007).

No geral, as manifestações clínicas da patologia são primeiro notadas entre os 6 meses e os 3 anos de idade. A razão para o atraso no surgimento dos sintomas deve-se ao efeito protector da HbF. No nascimento, 50-95% da Hb é HbF. Esta diminui gradualmente 2-4% em cada semana pós-parto e é substituída por HbS. Assim, o efeito protector da HbF perde-se e os sintomas da patologia desenvolvem-se (Ramakrishna, 2007). No entanto, a anemia falciforme causa subdesenvolvimento do indivíduo e a maior parte não sobrevive até aos 40 anos de idade.

Pacientes com a doença demonstram manifestações clínicas demarcadas, incluindo anemia crónica devido a hemólise, palidez e icterícia, ataques recorrentes de crises dolorosas, infecções bacterianas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, and *Klebsiella* spp.), e deterioração gradual dos tecidos e funcionalidade dos órgãos (Derossi & Raghavendra, 2003).

Os episódios de dor aguda têm 1-2 semanas de duração, frequentemente acompanhado por febre baixa e leucocitose (Ramakrishna, 2007). A necrose é evidente como resultado da estase sanguínea e oclusão dos vasos, causando enfartes do baço, úlceras crónicas nos membros inferiores, priapismo e trombozes. As complicações tardias incluem: úlceras crónicas nos membros inferiores, diminuição do baço,

hepatomegália, necrose óssea asséptica, hematúria, embolia pulmonar e complicações do sistema nervoso central (Derossi & Raghavendra, 2003).

5.1.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA

Em Medicina Dentária, a avaliação inicial do paciente com anemia falciforme deve incluir uma história clínica detalhada e exame físico. Na maioria dos casos, os pacientes estão conscientes do seu diagnóstico (Ramakrishna, 2007).

As manifestações orais mais frequentes incluem palidez ou icterícia das mucosas, atraso na erupção dentária, atrofia das papilas linguais, hipoplasia da dentição, infecções odontológicas, como a osteomielite mandibular (causada por salmonela), e dor orofacial (Maia *et al.*, 2011). A osteomielite ocorre cerca de 100 vezes mais frequentemente em pacientes com anemia falciforme do que na restante população, sendo que 29% dos pacientes experienciam pelo menos um episódio de osteomielite durante a vida. A mandíbula está particularmente em risco para a ocorrência de osteomielite devido a um suprimento sanguíneo relativamente baixo.

Outra manifestação possível da patologia é a parestesia do nervo mentoniano, sendo, no entanto, rara (Derossi & Raghavendra, 2003). Já a anestesia do nervo dentário inferior é mais frequente, podendo persistir por mais de 2 anos. Pensa-se que a perda de sensibilidade seja causada pelo enfarte do suprimento microvascular ao nervo dentário inferior ou aos seus ramos. Este nervo é particularmente vulnerável já que atravessa um canal ósseo estreito.

Pode ocorrer também necrose pulpar assintomática nestes pacientes, devido ao bloqueio do suprimento vascular à polpa (Kelleher *et al.*, 1996).

Alterações crânio-faciais nos pacientes com anemia falciforme ocorrem como resultado da hiperplasia e expansão compensatória da medula óssea, resultando num crescimento exagerado do terço médio da face, expansão maxilar, predominância de crescimento vertical, retrusão mandibular, perfil convexo e protrusão maxilar (Maia *et al.*, 2011). As deformidades dento-faciais associadas são caracterizadas radiograficamente por áreas de densidades reduzidas e padrão trabecular mais facilmente visto junto aos ápices radiculares dos dentes e no bordo inferior da mandíbula (Long *et al.*, 1998). Pode ocorrer também hipercementose.

As infecções orais devem ser tratadas precocemente e agressivamente com antibióticos, já que as mesmas podem originar uma crise falciforme. Em pacientes com fraca higiene oral, procedimentos electivos dentários e cirúrgicos devem ser feitos e anestesia geral deve ser evitada.

A profilaxia antibiótica é comummente recomendada antes de tratamento cirúrgico para minimizar a infecção pós-cirúrgica e possível ocorrência de osteomielite. As consultas no consultório de Medicina Dentária devem ser curtas, evitando tratamentos não urgentes durante os episódios mais críticos, e o uso cuidadoso de analgesia com óxido nítrico para evitar hipóxia. Não existem evidências de que os anestésicos locais com vasoconstritores estejam contra-indicados. Estes devem é ser usados com precaução (Derossi & Raghavendra, 2003).

Não existe tratamento para a anemia falciforme, a não ser tratamento de suporte. Os antibióticos devem ser usados precocemente no tratamento das infecções e os analgésicos opiáceos devem ser usados na dor, caso seja necessário, mas com precaução para prevenção de dependência. As transfusões sanguíneas devem ser evitadas, a não ser em casos de pacientes com níveis de Hb extremamente baixos, pois os efeitos da transfusão são transitórios e os pacientes tendem a desenvolver anticorpos, tornando difícil encontrar doadores compatíveis em transfusões futuras. Pensa-se que a administração de medicamentos citotóxicos, como hidroxiureia, pode aumentar a HbF e reduzir a frequência dos episódios dolorosos (Ramakrishna, 2007).

5.2. TALASSÉMIA

5.2.1. CARACTERIZAÇÃO

As talassémias são um grupo de patologias hematológicas de transmissão hereditária, envolvendo alterações nos genes que codificam as cadeias alfa e beta de globina. Os desequilíbrios nas cadeias de globina causam hemólise e eritropoiese enfraquecida, e portanto esta anemia é caracterizada pela presença de eritrócitos microcíticos e hipocrômicos (Soriano *et al.*, 2002). Apesar de a talassémia ser uma patologia em que há defeitos quantitativos e não qualitativos nas cadeias de globina, Derossi & Raghavendra (2003) e Muncie & Campbell (2009) consideram-na hemoglobinopatia.

Aproximadamente 5% da população mundial tem uma variante da molécula de globina, mas apenas 1,7% tem talassémia alfa ou beta. A talassémia afecta homens e mulheres de igual modo. A talassémia alfa ocorre mais frequentemente em indivíduos de ascendência africana ou sul-asiática, enquanto que a talassémia beta é mais comum em indivíduos do Mediterrâneo, africanos e do sudeste asiático (Muncie & Campbell, 2009). Tal como na anemia falciforme, a elevada prevalência da talassémia em África está relacionada com o efeito protector contra a malária, que é endémica nestas regiões.

Como já referido, existem dois tipos de talassémia, a alfa e a beta. Na talassémia alfa há uma produção diminuída de cadeia de globina alfa, levando a um excesso de cadeias de globina beta (Derossi & Raghavendra, 2003). Na beta talassémia, a produção da cadeia de globina beta pode variar de quase normal a totalmente ausente, levando a excesso de globina alfa (Muncie & Campbell, 2009).

Existem diversas variantes da talassémia alfa e beta, sendo a mais comum a talassémia *minor* (alfa ou beta), associada apenas com anemia insignificante e ligeira (Soriano *et al.*, 2002). Outras variantes da talassémia alfa são a talassémia alfa intermédia (doença hemoglobina H) e talassémia alfa *major* (hemoglobina de Bart), que é quase sempre fatal (Muncie & Campbell, 2009). Por outro lado, existe também a talassémia beta *major* (também conhecida por anemia de Cooley) e a intermédia, as quais são muito severas, mas felizmente pouco frequentes (Soriano *et al.*, 2002). Os indivíduos com talassémia beta *major* são quase sempre assintomáticos na altura do nascimento devido à presença da HbF, sendo que os sintomas desenvolvem-se por volta dos seis meses de idade (Muncie & Campbell, 2009).

Os indivíduos com talassémia beta *major* necessitam de transfusões regulares pois a produção de cadeias beta é inexistente, enquanto que os indivíduos com talassémia intermédia não necessitam de transfusões tão regulares, pois existe alguma produção de cadeias beta, embora em quantidade reduzida. A produção das cadeias alfa é normal nestes casos. No entanto, uma vez que estas cadeias têm falta de cadeias beta para estabelecer ligação, como resultado ocorre uma acumulação de cadeias alfa no eritrócito, o que faz com que haja deformação da estrutura, levando à sua destruição prematura no interior da medula óssea e baço. O resultado deste fenómeno é então uma eritropoiese inefectiva, que desencadeia um aumento nos níveis de eritropoietina, com um aumento da produção de células eritróides e eritroblastos, associado com expansão óssea, o que causa alterações do sistema estomatognático (Soriano *et al.*, 2002).

A talassémia beta severa é normalmente diagnosticada durante o primeiro ano de vida, quando há um declínio na síntese de HbF. O diagnóstico da talassémia *major* é feito pela presença de células microcíticas e hipocrômicas no esfregaço de sangue periférico. Estas células variam em forma e tamanho e são características para esta patologia. A electroforese de Hb mostra uma quantidade elevada de HbF e quantidades variáveis de Hb normal. (Derossi & Raghavendra, 2003).

Os indivíduos com talassémia *minor* têm uma esperança média de vida normal, enquanto que indivíduos com talassémia beta *major* vivem uma média de 17 anos, e geralmente morrem por volta dos 30 anos de idade. A maioria das mortes é causada por complicações cardíacas de excesso de ferro (devido á quantidade excessiva de transfusões sanguíneas) (Muncie & Campbell, 2009).

A resolução da sobredosagem de ferro devido à realização de transfusões sanguíneas contínuas é difícil, no entanto, este tratamento é necessário. Apesar das células do corpo terem uma importante capacidade para lidar com a acumulação de ferro, quando esta capacidade adaptativa se torna saturada origina hemocromatose secundária, com envolvimento principalmente do coração, fígado e glândulas endócrinas. Os danos no fígado são ligeiros, já que estes pacientes retêm concentrações adequadas de albumina plasmática, com a capacidade de coagulação preservada. Contudo, a fibrose diagnosticada por biópsia está normalmente presente, com progressão pouco frequente para cirrose.

O envolvimento de glândulas endócrinas leva ao crescimento e alterações do desenvolvimento pelo paciente entre os 10-13 anos, devido à insuficiência da hipófise, resultando em hipogonadismo primário. Por outro lado, pode surgir *diabetes mellitus* em idades mais avançadas.

A talassémia *minor* é frequentemente descoberta acidentalmente durante avaliação para anemia ligeira. Está geralmente associada a descobertas clínicas ligeiras, incluindo anemia ligeira a moderada, úlceras crónicas nos membros inferiores, úlceras gastro-duodenais, artropatias, epistaxis e icterícia. Esplenomegália é encontrada em 20% dos pacientes. Em pessoas com talassémia *minor*, a média do nível de hemoglobina está 15% abaixo do normal (Misch *et al.*, 1998).

Os pacientes com talassémia beta severa apresentam o maior prejuízo cardíaco (pericardite, falha cardíaca congestiva e arritmias). As digoxinas e diuréticos são as melhores opções terapêuticas para prolongar a vida destes pacientes. O prognóstico dos

pacientes com talassémia beta depende do grau do dano cardíaco, o que aumenta com o número de transfusões sanguíneas recebidas. Pode ocorrer morte devido a falha cardíaca entre os 17-19 anos de idade (Soriano *et al.*, 2002).

5.2.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA

As manifestações orofaciais de talassémia são numerosas e intensas, e são o resultado de alterações ósseas que ocorrem devido à eritropoiese inefectiva, com a formação de uma massa eritróide que faz expandir a medula óssea para cerca de 30 vezes mais do que é normal (Soriano *et al.*, 2002). Estas manifestações incluem protrusão bi-maxilar, dentes com diastemas, mordida aberta severa, ossos malares proeminentes, e lábio superior retruído (Derossi & Raghavendra, 2003).

A mandíbula é geralmente menos protruída do que a maxila, aparentemente devido à densa camada cortical que resiste à expansão. A hipoplasia unilateral do seio maxilar afecta 10% dos pacientes, com envolvimento menos frequente dos seios esfenoidal e frontal (Soriano *et al.*, 2002). As alterações radiográficas do osso incluem rarefacção generalizada do osso alveolar, diminuição da espessura do osso cortical, espaços medulares alargados e grande trabeculação. A hematopoiese extra-medular pode causar pressão nos nervos e pode resultar em paralisia dos nervos cranianos. Pode ocorrer descoloração dos dentes na talassémia beta, devido à deposição de ferro na dentina e esmalte dos dentes decíduos e permanentes. Os dentes afectados podem ter cerca de 5 vezes mais a concentração de ferro dos dentes normais (Derossi & Raghavendra, 2003). Por outro lado, a palidez das mucosas está relacionada com o grau de anemia presente. A existência de cáries e gengivite torna-se mais relevante se o paciente tiver sido submetido a esplenectomia.

O diagnóstico médico de um tipo específico de talassémia é de grande ajuda, já que o planeamento do tratamento dentário difere de acordo com o tipo de talassémia que o paciente tem, isto é, se é *major* ou intermédia. Em pacientes com talassémia *minor* podem ser realizados tratamentos mais complexos.

As principais características destes pacientes, como já referido, são as deformidades orofaciais e as maloclusões. Em pacientes com talassémia intermédia e outras variantes menos severas, estes problemas podem ser tratados cirurgicamente, incluindo a remodelação da protuberância maxilar (previamente a tratamentos dentários

simples), para alinhar os incisivos anteriores. Da mesma forma, uma osteotomia maxilar para reposicionamento da mandíbula mais posteriormente em relação à maxila pode dar um resultado mais estético. No entanto, tais tratamentos não estão indicados em pacientes com talassémia *major*, particularmente se transfusões e terapias com agentes quelantes se mostraram pouco efectivas. A realização de transfusões antes e depois da cirurgia (seguindo os estudos de coagulação correspondentes), são uma boa opção para evitar o excesso de hemorragia.

Estes pacientes podem apresentar alterações hepáticas ligeiras. No entanto, certos casos extremos podem envolver produção diminuída do factor de coagulação e deficiências de absorção de vitamina K (devido à terapia antibiótica contínua ou hepatite progressiva). É importante então ter em conta quando se aplicam medicamentos hepatotóxicos de uso comum na prática clínica. Por outro lado devem ser feitos testes de coagulação e de função hepática antes dos procedimentos dentários.

O possível aparecimento de *diabetes mellitus* como expressão de hemocromatose secundária, no desenvolvimento de doença requer a adopção de medidas preventivas no contexto do tratamento dentário. A gengivite ou periodontite são focos de infecção perigosos nestes indivíduos com o sistema imunitário debilitado, situação que é piorada com a realização de esplenectomia.

Quando presente, o envolvimento cardíaco é um problema muito importante, mesmo quando se realizam tratamentos dentários simples. A possível presença de arritmias requer a utilização cuidadosa de anestésicos com vasoconstritor, especialmente se tais arritmias são tratadas com bloqueadores-beta. Por outro lado, deve ser tido em conta que a capacidade renal destes pacientes está diminuída. É muito importante considerar o tipo de medicamento ou substância usada e a dose, incluindo as que têm possíveis efeitos gastro-intestinais, como os anti-inflamatórios não esteróides e alguns antibióticos. Por outro lado, a presença de hiperesplenismo com leucopenia e trombocitopénia requer terapêutica antibiótica e administração de plaquetas antes dos tratamentos dentários.

A realização de transfusões sanguíneas desde uma idade precoce tem permitido melhorias na qualidade de vida dos pacientes com talassémia. No entanto, estes tratamentos levam à acumulação de ferro, que é prejudicial. A opção mais efectiva para lidar com este problema é a quelação do ferro através de medicamentos, como deferoxamina ou deferiprona.

A esplenectomia tem sido realizada numa tentativa de melhorar a eritropoiese e prologar a semi-vida do eritrócito. A presença de hiperesplenismo intensifica a necessidade de transfusões sanguíneas, exacerbando os problemas causados pela acumulação de ferro. A decisão de remover o baço é acelerada na presença de leucopenia e trombocitopénia. No entanto, este tratamento cirúrgico aumenta o risco de sepsis súbita, e portanto tais pacientes recebem frequentemente profilaxia, diariamente. (Soriano *et al.*, 2002).

6. ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

6.1. ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

As anemias megaloblásticas são um subgrupo de anemias macrocíticas, em que há síntese de ADN debilitada. Tal resulta em: células vermelhas macrocíticas (grandes eritroblastos com assincronia nuclear ou citoplasmática), anormalidades nos leucócitos e plaquetas, e alterações epiteliais, particularmente nas células epiteliais de rápida divisão da boca e do trato gastro-intestinal. As causas mais comuns de anemias megaloblásticas são deficiência de vitamina B12 (cobalamina) e vitamina B9 (ácido fólico). Estas vitaminas são os cofactores mais importantes necessários para a maturação normal de todas as células (Pontes *et al.*, 2009).

6.1.1. ANEMIA POR DEFICIÊNCIA EM VITAMINA B12

6.1.1.1. CARACTERIZAÇÃO

A vitamina B12 é necessária para síntese de ADN e a sua deficiência impede a divisão celular na medula óssea, levando a uma produção de eritrócitos de grandes dimensões. Estas células têm um núcleo pequeno e imaturo, e um grande citoplasma (poiquilocitose), que caracteriza as anemias megaloblásticas (Derossi & Raghavendra, 2003).

A incidência e prevalência da anemia por deficiência em vitamina B12 aumentam com a idade, sendo muito comum em pacientes idosos. A prevalência entre os pacientes mais idosos é de cerca de 12% (para os que vivem na comunidade), enquanto que se estima que estes valores sejam bastante mais elevados para idosos que se encontram em instituições (Dali-Youcef & Andrès, 2009).

Este tipo de anemia é frequentemente não diagnosticada pois as manifestações clínicas são muito subtis. No entanto, complicações da deficiência em vitamina B12, particularmente neuropsiquiátricas e hemotológicas, são potencialmente sérias, e portanto há que haver monitorização em todos os pacientes que apresentem deficiências vitamínicas ou nutricionais.

Os alimentos de origem animal são a fonte primária de vitamina B12 (Derossi & Raghavendra, 2003). A dose diária recomendada desta vitamina nos adultos é 1-2 microgramas. A maioria da vitamina B12 está ligada às proteínas, sendo libertada quando sofrem digestão no estômago. Esta é armazenada no fígado (cerca de 4-5mg). A anemia megaloblástica ocorre quando os níveis de vitamina B12 armazenada descem abaixo dos 0,1 mg (Pontes *et al.*, 2009).

Anemia perniciosa, também conhecida como doença de Biermer, é a causa mais comum de deficiência em vitamina B12 e está associada a gastrite crónica atrofica. A má-absorção da vitamina ocorre secundariamente a uma inadequada produção gástrica ou funcionamento insuficiente de factor intrínseco, que é necessário para a absorção de vitamina B12. A deficiência deste factor intrínseco é consequência da presença de gastrite atrofica, que resulta na destruição da mucosa, e consequentemente das células que produzem ácido clorídrico, bem como do factor intrínseco. O termo anemia perniciosa é, por vezes, usado como sinónimo para anemia por deficiência em vitamina B12, mas para evitar ambiguidade, o termo deve ser reservado para condições que resultam de secreção deficiente de factor intrínseco e atrofia da mucosa gástrica (Lahner & Annibale, 2009).

O factor intrínseco é necessário para a absorção de vitamina B12 porque se liga à molécula, formando um complexo que pode atravessar a mucosa do íleo, protegendo a vitamina da proteólise. Reacções auto-imunes às células gástricas ou ao factor intrínseco podem causar a doença. Em 85% dos pacientes, os anticorpos séricos para as células gástricas são encontrados, e em 60% dos pacientes, os anticorpos séricos para o factor intrínseco têm sido também notados. A anemia perniciosa é vista em outras condições

auto-imunes como doença de Grave, doença de Addison, diabetes *mellitus*, vitiligo, e *miastenia gravis*, o que leva a considerar-se a anemia perniciosa uma doença auto-imune.

Outras condições que podem levar à deficiência em vitamina B12 incluem gastrectomia, sobre-crescimento bacteriano no intestino delgado, diverticulose, escleroderma, ténia, doença celíaca, doença de Crohn, alcoolismo, vírus de imunodeficiência humana (VIH) e medicação, como a neomicina e a colchicina (Derossi & Raghavendra, 2003). Por outro lado, a má-absorção da vitamina B12 pode estar associada com o uso, a longo prazo, de inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, normalmente prescrito para o refluxo gastro-esofágico (Pontes *et al.*, 2009).

Alguns autores sugeriram que a ocorrência de infecção crônica por *H. pylori* na mucosa gástrica pode prejudicar a absorção de vitamina B12.

Alguns estudos demonstram que os níveis de vitamina B12 são restaurados em 40% dos pacientes que seguem erradicação de *H. pylori*. Apesar da erradicação da bactéria poder ser executada com uma terapia antibiótica, a possibilidade de recorrência é muito elevada. No entanto, o modo de transmissão permanece desconhecido. Pensa-se que pode haver transporte de *H. pylori* da cavidade oral para o estômago, particularmente quando a placa bacteriana é um reservatório permanente de *H. pylori* (Avcu, 2001).

O diagnóstico de anemia por deficiência em vitamina B12 é feito pela presença de células macrocíticas e normocíticas no esfregaço de sangue periférico. O volume corpuscular médio e a Hb corpuscular média estão elevados enquanto que a concentração da Hb corpuscular permanece normal. A pesquisa dos níveis de ácido fólico é também necessária, já que as alterações megaloblásticas podem ser também observadas na anemia por deficiência em ácido fólico.

O diagnóstico definitivo deve ser feito pelo teste de Schilling. Neste teste, é dado ao paciente uma pequena quantidade de vitamina B12 oralmente. Este excesso de vitamina B12 causará uma sobrecarga dos rins, e o excesso aparecerá na urina em 24h. A quantidade de vitamina b12 radioactiva na urina, será proporcional á quantidade administrada oralmente (Derossi & Raghavendra, 2003).

A deficiência em vitamina B12 é normalmente tratada por administração parentérica de cianocobalamina (intramuscular ou subcutânea, 1000 microgramas por semana durante 1 mês, e mensalmente depois), ou hidroxicobalamina na mesma dose,

intramuscular, a cada 1 a 3 meses. Uma boa resposta às doses terapêuticas confirma o diagnóstico da deficiência em vitamina B12. Uma resposta menos ótima pode indicar que o diagnóstico inicial estava errado, mas é mais frequente um resultado de coexistência de deficiência em ferro, infecção, desordens inflamatórias crônicas ou falha renal.

Clinicamente, a anemia megaloblástica progride devagar, e os sintomas incluem fraqueza, fadiga, falta de ar e anormalidades neurológicas (Pontes *et al.*, 2009). Nas crianças, a deficiência em vitamina B12 apresenta-se frequentemente com sintomas não específicos como atrasos no desenvolvimento e irritabilidade. As manifestações neurológicas incluem parestesias, défices sensoriais, perda de reflexos nos tendões profundos, regressão no desenvolvimento, hipotonia, convulsões, demência, paralisia e alterações neuropsiquiátricas. Outros sintomas incluem pigmentação anormal da pele, anorexia, vômitos, obstipação, diarreia e icterícia (Derossi & Raghavendra, 2003).

6.1.1.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA

A anemia por deficiência em vitamina B12 pode ter diversas manifestações orais como resultado de alterações básicas no metabolismo das células orais epiteliais. Essas alterações dão origem a anormalidades na estrutura celular e no padrão de queratinização do epitélio (Pontes *et al.*, 2009). A glossite de Hunter (ou Moeller-Hunter) é a forma mais clássica, e está presente em mais de 25% dos casos. Esta caracteriza-se pela ocorrência de eritema difuso e atrofia das papilas linguais, afectando mais de metade da língua, tanto na face dorsal, como nos bordos laterais (anexo 1 – figura 5). A glossite de Hunter clássica tem dois estadios: inflamatório (no início), que se manifesta por placas brilhantes e vermelhas, e atrófico (tardamente), caracterizado por atrofia das papilas em mais de 50% da língua.

Estão descritos casos de glossite em que as lesões são lineares. Pensa-se que estas lesões sejam não uma manifestação oral da anemia por deficiência em vitamina B12, mas um sinal que os níveis de vitamina B12 estão muito diminuídos. Assim, o aparecimento destas lesões é bastante útil para a prevenção da anemia.

Outras manifestações orais possíveis de deficiência em vitamina B12 são: glossodínia, úlceras orais recorrentes, reduzida sensibilidade ao gosto, disfagia,

parestesia lingual, intolerância a próteses dentárias (a mucosa torna-se fina), xerostomia intermitente, estomatite e queilite angular (Graells *et al.*, 2009).

O diagnóstico diferencial dos pacientes com estes sinais e sintomas inclui: anemia ferropénica, diabetes, alergia, doenças auto-imunes, lesões físicas e químicas, candidíase atrófica e anemia de doença crónica (ADC) (Pontes *et al.*, 2009).

6.1.2. ANEMIA POR DEFICIÊNCIA EM ÁCIDO FÓLICO

6.1.2.1. CARACTERIZAÇÃO

O ácido fólico (vitamina B9) está presente em quase todos os alimentos, principalmente no fígado, levedura e folhas de vegetais. A cozedura prolongada da comida destrói o ácido fólico, sendo esta é uma causa importante da sua deficiência. O ácido fólico é absorvido no duodeno e a dose diária recomendada é cerca de 50 mg. O seu armazenamento total é cerca de 5-10 mg, dos quais dois terços encontram-se armazenados no fígado (Shah, 2004).

A anemia de deficiência em ácido fólico é observada em pacientes com uma elevada necessidade de ácido fólico, como grávidas, pacientes que não ingerem vegetais, alcoólicos e toxicodependentes (Derossi & Raghavendra, 2003).

A gravidez é a condição mais importante, levando a necessidades aumentadas tanto de vitamina B12, como de ácido fólico. Da mesma forma, as necessidades estão elevadas na infância, devido ao rápido crescimento. O uso de medicamentos quimioterapêuticos pode também causar esta deficiência. A necessidade de ácido fólico também aumenta com uma renovação celular aumentada, como em casos de anemias hemolíticas, tumores ou infecções (Shah, 2004).

A deficiência em ácido fólico pode ser também causada por disfunções no metabolismo afectando o transporte de folato, e má absorção (Derossi & Raghavendra, 2003). A absorção do ácido fólico, tal como acontece com a vitamina B12 é também afectada pela diminuição de ácido clorídrico no estômago, já que o mesmo ajuda a libertar os folatos da forma conjugada presente nos alimentos. Da mesma forma, patologias do intestino delgado podem causar deficiência em folato, já que o mesmo é absorvido neste local (Shah, 2004).

As alterações hematológicas na anemia por deficiência em ácido fólico são semelhantes às encontradas na anemia por deficiência em vitamina B12. Com exceção do teste de Schilling normal, e dos níveis de vitamina B12 normais, há uma diminuição nos níveis séricos de ácido fólico, presença de neutropenia, linfopenia e neutrofilia hipersegmentada, bem como um aumento no número de plaquetas.

A medida dos níveis séricos de folato não é específica. Recentemente, tem sido proposta a determinação dos níveis de folato nos eritrócitos, já que os níveis são menos sensíveis aos efeitos da dieta a curto prazo.

Alguns defeitos incluindo *spina bifida*, anencefalia, e até mesmo síndrome de Down têm sido ligados à deficiência em ácido fólico na gravidez. A vitamina B12 tem também sido implicada no desenvolvimento destas malformações.

6.1.2.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA

As manifestações orais da anemia por deficiência em ácido fólico incluem faringite, estomatite ulcerativa nos casos mais severos, e comumente queilite angular.

Em oposição à anemia perniciosa, a deficiência em ácido fólico causa anemia severa, mas não causa sintomas neurológicos (Derossi & Raghavendra, 2003).

6.2. ANEMIA APLÁSICA

6.2.1. CARACTERIZAÇÃO

A anemia aplásica é uma doença hematológica bastante grave caracterizada por produção muito reduzida ou ausente de células sanguíneas na medula óssea, já que o tecido hematopoiético é substituído por tecido adiposo (Sepúlveda *et al.*, 2006). Deste modo, o termo anemia aplásica é na verdade um termo impróprio, pois as três linhas de células que são produzidas na medula óssea estão afectadas, havendo produção insuficiente de eritrócitos, leucócitos e plaquetas (pancitopenia) (Derossi & Raghavendra, 2003).

Estima-se que a incidência de anemia aplásica seja de 2 novos casos por 1 milhão de indivíduos em cada ano nos países ocidentais, apesar de ser mais comum na Ásia e em outras partes do mundo menos desenvolvidas (Sepúlveda *et al.*, 2006). A

doença é rara em crianças, sendo mais comum em jovens e nos indivíduos mais idosos (Derossi & Raghavendra, 2003).

A etiologia é tipicamente desconhecida, no entanto, em cerca de metade dos casos, substâncias químicas como solventes de pintura, benzeno, cloranfenicol, insecticidas, quimioterapia ou exposição a níveis elevados de radiação x, infecções virais e até mesmo hepatite, podem estar implicados como agentes. Alguns estudos recentes indicam que a fisiologia da anemia aplásica adquirida implica a destruição das células estaminais pelos linfócitos, o que sugere uma fisiopatologia auto-imune envolvendo os linfócitos T. A teoria envolvendo os linfócitos T é suportada pelo facto de que a terapia imunossupressora tem sido efectiva no tratamento desta anemia (Derossi & Raghavendra, 2003).

A anemia aplásica severa é definida por dois de três critérios: contagem de neutrófilos menor do que 500 células por mm^3 , contagem de plaquetas menor do que 20000 células por mm^3 e contagem de reticulócitos (eritrócitos imaturos) menor do que 1 por cento. Quando a contagem de reticulócitos é menor do que 200 células por mm^3 a doença é considerada muito severa (Sepúlveda *et al.*, 2006).

Os pacientes com anemia aplástica apresentam-se frequentemente com sintomas de fadiga, os quais são típicos para a maioria das anemias. Por outro lado, dispneias podem ser observadas (especialmente nos idosos), súbito início de hemorragia (geralmente epistaxis) ou equimoses.

Outras manifestações incluem: coloração acastanhada da pele, hipoplasia dos rins e baço, ausência ou hipoplasia dos ossos do polegar ou do rádio, microcefalia, e retardamento mental e sexual. As complicações mais sérias nesta doença são sepsis bacteriana e infecções fúngicas que ocorrem devido á ausência de neutrófilos, representando a causa mais frequente de morte nestes pacientes (Derossi & Raghavendra, 2003).

6.2.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA

Os episódios de hemorragia gengival são as manifestações orais mais comuns nestes pacientes, especialmente nos que apresentam baixa contagem de plaquetas (anexo 1- fig. 6). A trombocitopénia dá origem a petéquias e equimoses exuberantes na

mucosa (Sepúlveda *et al.*, 2006). Outros factores, como trauma da deglutição e mastigação, também podem contribuir para a formação de petéquias (Brennan, 2001).

É frequente a ocorrência de hemorragia gengival espontânea nestes pacientes. Acumulação de placa e cálculo nos dentes causa inflamação gengival e contribui também para a hemorragia gengival. A hiperplasia gengival é uma manifestação comum, sendo que o risco de aparecimento da mesma é muito superior se os pacientes estiverem a ser tratados com ciclosporina. Apesar do mecanismo da hiperplasia gengival induzido por ciclosporina ser desconhecido, a sua prevalência e severidade estão aumentadas nos indivíduos que têm fraca higiene oral (Brennan, 2001).

Outras manifestações orais presentes em pacientes com este tipo de anemia são a palidez das mucosas (como acontece com outras anemias) e doença periodontal (Sepúlveda *et al.*, 2006). Dado que a periodontite avançada ou rapidamente progressiva ocorre em pacientes com neutropénia prolongada, os pacientes com anemia aplásica devem ser examinados rotineiramente para esta potencial complicação oral (Brennan, 2001).

As lesões orais mais frequentes são: úlceras não específicas, mucosite, e candidíase. Esta última afecta principalmente pacientes com imunodeficiências, como infecção por VIH. É importante o clínico saber reconhecer estas lesões para que possa precocemente iniciar a terapia anti-viral. O diagnóstico precoce e o tratamento das lesões orais são importantes para diminuir os riscos de morbilidade e mortalidade. (Sepúlveda *et al.*, 2006)

Os pacientes com anemia aplásica estão em maior risco para adquirir infecções sistémicas a partir da cavidade oral. Assim, nestes pacientes devem ser feitos exames dentários de rotina e tratamentos quando apropriado. A profilaxia antibiótica, tipicamente com amoxicilina ou clindamicina, bem como transfusão de plaquetas em pacientes trombocitopénicos, quando necessário, são adequados para prevenir sequelas de intervenções cirúrgicas.

Por outro lado, é recomendado que as extracções ou tratamentos dentários mais invasivos para pacientes com pancitopénia devam ser realizadas em hospital devido às complicações que podem surgir, sendo fundamental monitorizar estes pacientes após os tratamentos (Brennan, 2001).

O transplante de medula óssea e a terapia imunossupressora têm sido as principais modalidades terapêuticas usadas em pacientes pediátricos. A terapia

imunossupressora permite alcançar uma alta taxa de resposta, o que apoia a natureza auto-imune da patologia (Sepúlveda *et al.*, 2006). Nos últimos anos, o prognóstico para esta anemia tem melhorado bastante, com aproximadamente 80% das crianças a tornarem-se sobreviventes a longo prazo (Derossi & Raghavendra, 2003).

6.2.3. ANEMIA DE FANCONI

A anemia de Fanconi, um subtipo de anemia aplásica, é uma doença genética rara, autossômica e recessiva. Foi descrita pela primeira vez por Fanconi em 1927, afectando 3 em cada 1 milhão de indivíduos, manifestando-se na infância (Resende *et al.*, 2011). Esta patologia caracteriza-se por causar anormalidades congénitas múltiplas, insuficiência da medula óssea e susceptibilidade aumentada para o cancro (Derossi & Raghavendra, 2003).

Os pacientes com anemia de Fanconi têm uma esperança média de vida curta, principalmente porque desenvolvem patologias malignas como leucemia e carcinomas orais em idade precoce (Resende *et al.*, 2011). A maioria dos indivíduos morre nos primeiros 5 anos de diagnóstico de anemia (Oksüzoğlu & Yalçyn, 2002).

A susceptibilidade para o cancro notada em pacientes com anemia de Fanconi está associada com defeitos na capacidade em manter a integridade do genoma, o qual leva a um elevado grau de instabilidade cromossômica. Em adultos jovens com anemia de Fanconi, o carcinoma pavimentocelular é a neoplasia mais comumente observada (Resende *et al.*, 2011). Este ocorre principalmente em pacientes com disfunção medular ligeira. Isto acontece porque estes pacientes são os que sobrevivem durante várias décadas, o suficiente para o desenvolvimento de cancro. Entre os casos de carcinoma pavimentocelular na região da cabeça e pescoço, a língua é o principal local envolvido. Os carcinomas também já foram observados noutros locais distantes da cavidade oral, como ânus e vagina (Oksüzoğlu & Yalçyn, 2002).

A ocorrência de microcefalia, microftalmia, boca e mandíbula de reduzidas dimensões são comuns em crianças com anemia de Fanconi. Esta patologia também está associada com anormalidades renais e hipopigmentação ou hiperpigmentação da pele.

Existem alguns casos clínicos que descrevem o estado oral dos pacientes com anemia de Fanconi, sendo que periodontite juvenil e microdontia generalizada e são as

manifestações orais mais comuns. A tendência aumentada para periodontite nestes pacientes pode ser causada não apenas por anemia, leucopenia, e deficiente desintoxicação dos radicais de oxigénio que estão inerentes à doença, mas também por medicação aplicada durante o tratamento imunossupressor, como prednisolona, que enfraquece as defesas do indivíduo. Os profissionais de saúde oral devem estar conscientes de que lesões gengivais e periodontais severas podem ser sinal de anemia de Fanconi em pacientes jovens (Açikgöz *et al.*, 2005).

O transplante de células hematopoiéticas é o tratamento de escolha em pacientes com anemia de Fanconi que desenvolvem insuficiência hematopoiética. Os riscos de aparecimento de cancro aumentam com este procedimento, devido a factores como quimioterapia e radioterapia, tratamento imunossupressor prolongado, e doença do enxerto contra o hospedeiro. O risco destes pacientes desenvolverem carcinoma pavimentocelular na cabeça e pescoço aumenta cerca de quatro vezes relativamente ao risco (já alto) dos que não fizeram transplante (Resende *et al.*, 2011). Curando a anemia aplásica, a transplantação medular, paradoxalmente, aumenta a incidência de tumores secundários, já que os pacientes com anemia de Fanconi vivem o suficiente para desenvolverem tumores relacionados com imunossupressão e predisposição genética (Oksüzöglü & Yalçyn, 2002).

7. ANEMIA DE DOENÇA CRÓNICA (ADC)

7.1. CARACTERIZAÇÃO

A anemia de doença crónica (ADC) é uma anemia normocítica e normocrómica, sendo a anemia mais prevalente, a seguir à anemia ferropénica. A ADC tem sido denominada de diversas formas, tais como: anemia de inflamação, anemia de infecção, anemia de malignidade, anemia de deficiente utilização de ferro e anemia de doença renal, pois ocorre frequentemente em pacientes com doenças crónicas renais ou cardiovasculares, infecções crónicas, inflamações crónicas e neoplasias. Devido às diferentes etiologias, o mecanismo e patogénese da ADC ainda não estão claramente delineados (Lu & Eng, 2010).

Esta anemia é caracterizada pela presença de níveis normais de ferro armazenados. No entanto, ocorre desregulação da homeostase do ferro, havendo diminuição de ferro sérico e da capacidade de ligação do mesmo. Por outro lado, ocorre uma ligeira diminuição da sobrevivência dos eritrócitos, deficiência relativa da medula óssea para aumentar a produção de eritrócitos, e uma resposta brusca da eritropoietina a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes, devido aos processos inflamatórios locais (Lu & Eng, 2010; Naik *et al.*, 2010).

Os níveis de ferro sérico encontram-se diminuídos devido à incapacidade dos macrófagos em libertar o ferro que normalmente vem da lise dos eritrócitos, então os níveis séricos de ferro decaem, enquanto que as reservas estão normais ou aumentadas.

A ADC é frequentemente confundida com anemia ferropénica já que os níveis baixos de ferro e saturação de transferrina diminuída são encontrados em ambas as condições.

O diagnóstico diferencial entre ADC e anemia ferropénica é muito importante para evitar reposição de ferro desnecessária. No entanto, estes dois tipos de anemia podem existir em conjunto, causando um problema mais severo. O teste de ferritina sérica é o único método não invasivo para diferenciar a ADC da anemia ferropénica, sendo que a ferritina sérica está alta para a ADC e baixa para a anemia ferropénica.

Não existe terapia específica para a ADC. Se a causa associada for encontrada e tratada com sucesso, a anemia resolve-se rapidamente.

7.2. IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA

A ADC não apresenta manifestações orais. No entanto, existe uma relação causal directa entre a periodontite crónica e a ADC (Lu & Eng, 2010). A periodontite é uma doença infecciosa associada com microrganismos Gram-negativos que existem num biofilme subgengival, sendo uma das doenças infecciosas mais comuns no mundo. A periodontite crónica é a forma mais comum de periodontite, a qual progride lentamente. Em pacientes com periodontite de moderada a severa há uma grande área de superfície do epitélio do sulco que aloja patógenos periodontais, o que leva a uma bacterémia e consequente inflamação (Naik *et al.*, 2010).

É muito importante considerar a periodontite como uma das possíveis etiologias da ADC durante o exame médico, quando não existem outras causas. Quanto mais

severa a periodontite, maior a concentração de marcadores inflamatórios, o que induz inflamação crónica e uma reacção imune que diminui a eritropoiese e resulta em anemia. Alguns estudos mostram que a ADC pode ser melhorada com o tratamento da periodontite (Lu & Eng, 2010).

8. CONCLUSÃO

Existem vários tipos de anemias que podem ter manifestações orais e implicações em Medicina Dentária, embora alguns tipos não sejam muito frequentes.

Deste conjunto de patologias a anemia ferropénica é a mais comum. No entanto, apesar de apresentar algumas manifestações orais, não implica cuidados especiais de saúde oral, como outras patologias mais severas, como a anemia falciforme ou a talassémia. Estes dois tipos de anemias são os que apresentam manifestações orais mais exuberantes, embora sejam casos relativamente raros.

É por isso essencial que o profissional de saúde oral conheça a patologia e as suas implicações, de modo a adaptar o plano de tratamento ao paciente, proporcionando-lhe um atendimento adequado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Açıkgöz A, Ozden FO, Fisgin T, Açıkgöz G, Duru F, Yarali N *et al.* Oral and dental findings in Fanconi's anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22(6):531-9.
- Annibale B, Capurso G, Martino G, Grossi C, Delle Fave G. Iron deficiency anaemia and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16(4):515-9.
- Atmatzidis K, Papaziogas B, Pavlidis T, Mirelis Ch, Papaziogas T. Plummer-Vinson syndrome. *Dis Esophagus.* 2003;16(2):154-7.
- Avcu N, Avcu F, Beyan C, Ural AU, Kaptan K, Ozyurt M *et al.* The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with vitamin B12-deficiency anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(2):166-9.
- Balducci L. Anemia, fatigue and aging. *Transfus Clin Biol.* 2010;17(5-6):375-81.
- Brennan MT, Sankar V, Baccaglini L, Pillemer SR, Kingman A, Nunez O *et al.* Oral manifestations in patients with aplastic anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(5):503-8.
- Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM.* 2009;102(1):17-28.
- Demirci F, Savaş MC, Kepkep N, Okan V, Yilmaz M, Büyükberber M *et al.* Plummer-Vinson syndrome and dilation therapy: a report of two cases. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16(4):224-7.
- Derossi SS, Raghavendra S. Anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(2):131-41.

- Elyassi AR, Rowshan HH. Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesth Prog.* 2009;56(3):86-91.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010;116(23):4754-61.
- Graells J, Ojeda RM, Muniesa C, Gonzalez J, Saavedra J. Glossitis with linear lesions: an early sign of vitamin B12 deficiency. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):498-500
- Holcomb SS. Recognizing and managing anemia. *Nurse Pract.* 2005;30(12):16-8, 23-31.
- Jamil KM, Rahman AS, Bardhan PK, Khan AI, Chowdhury F, Sarker SA *et al.* Micronutrients and anaemia. *J Health Popul Nutr.* 2008 Sep;26(3):340-55.
- Kelleher M, Bishop K, Briggs P. Oral complications associated with sickle cell anemia: a review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82(2):225-8.
- Kim KH, Kim MC, Jung GJ. Gastric cancer occurring in a patient with Plummer-Vinson syndrome: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11(44):7048-50.
- Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 2009;15(41):5121-8.
- Long RG, Hlousek L, Doyle JL. Oral manifestations of systemic diseases. *Mt Sinai J Med.* 1998;65(5-6):309-15.
- Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(6):679-85.

- Lu SY, Eng H. Dramatic recovery from severe anemia by resolution of severe periodontitis. *J Dent Sci.* 2010;5(1):41–46
- Maia NG, dos Santos LA, Coletta RD, Mendes PH, Bonan PR, Maia LB *et al.* Facial features of patients with sickle cell anemia. *Angle Orthod.* 2011;81(1):115-20.
- Misch CM, Jolly RL, Williams DR, Chorazy CJ. Maxillary implant surgery on a patient with thalassemia: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(4):401-5.
- Mnif L, Amouri A, Tahri N. Celiac disease presenting as Plummer-Vinson syndrome. *Tunis Med.* 2010 Nov;88(11):858.
- Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician.* 2009;80(4):339-44.
- Naik V, Acharya A, Deshmukh VL, Shetty S, Shirhatti R. Generalized, severe, chronic periodontitis is associated with anemia of chronic disease: a pilot study in urban, Indian males. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry.* 2010;1(2):139–143.
- Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:36.
- Oksüzöglü B, Yalçın S. Squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with Fanconi's anemia: a case report and review of the literature. *Ann Hematol.* 2002;81(5):294-8.
- Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK *et al.* Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9):525-32.
- Pontes HA, Neto NC, Ferreira KB, Fonseca FP, Vallinoto GM, Pontes FS *et al.* Oral manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. *J Can Dent Assoc.* 2009;75(7):533-7.

- Ramakrishna Y. Dental considerations in the management of children suffering from sickle cell disease: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007;25(3):140-3.
- Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care. *Am Fam Physician.* 2010;81(5):627-34.
- Resende RG, Correia-Silva JD, Galvão CF, Cavaliéri Gomes C, Antunes Carneiro M, Gomez RS. Oral Leukoplakia in a Patient With Fanconi Anemia: Recurrence or a New Primary Lesion? *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(7):1940-3.
- Sepúlveda E, Brethauer U, Rojas J, Le Fort P. Oral manifestations of aplastic anemia in children. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(4):474-8.
- Shah A. Megaloblastic anemia -- Part I. *Indian J Med Sci.* 2004;58(6):558-60.
- Shah A. Megaloblastic anemia--Part II. *Indian J Med Sci.* 2004;58(7):309-11.
- Soriano AC, Gil Montoya JA, López-González Garrido J de D. Thalassemias and their dental implications. *Med Oral.* 2002;7(1):36-40, 41-5.
- Takahashi T, Yamashita K, Hatao K. Incidence of koilonychia and atrophy of the lingual papillae in a patient with iron-deficiency anemia. *Int J Hematol.* 2010;91(2):161-2.
- Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(10):1274-80.
- Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J *et al.* Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713-26.

ANEXOS

ANEXO 1 – FIGURAS



Figura 1 – Glossite atrófica num paciente com anemia ferropénica (Takahashi *et al.*, 2010)

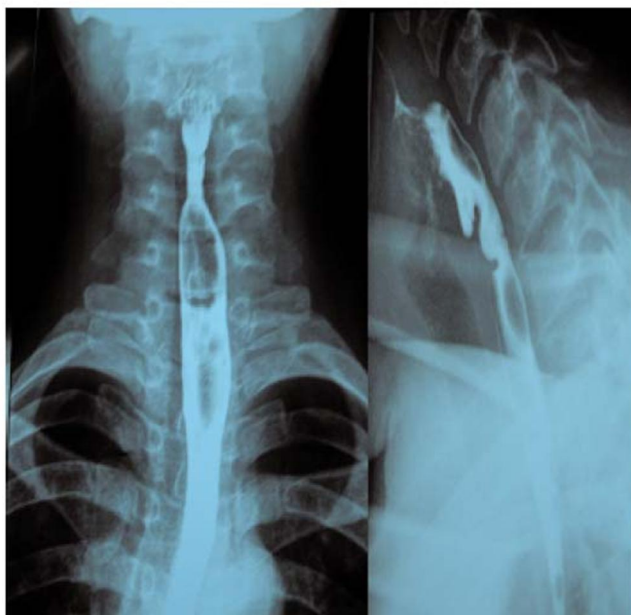
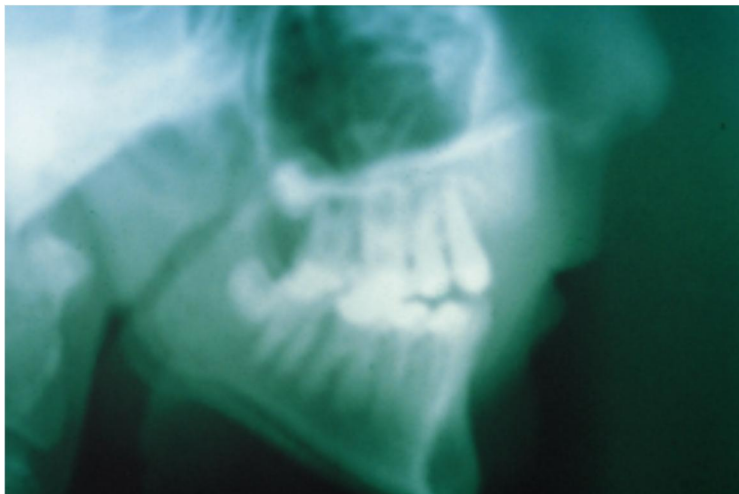
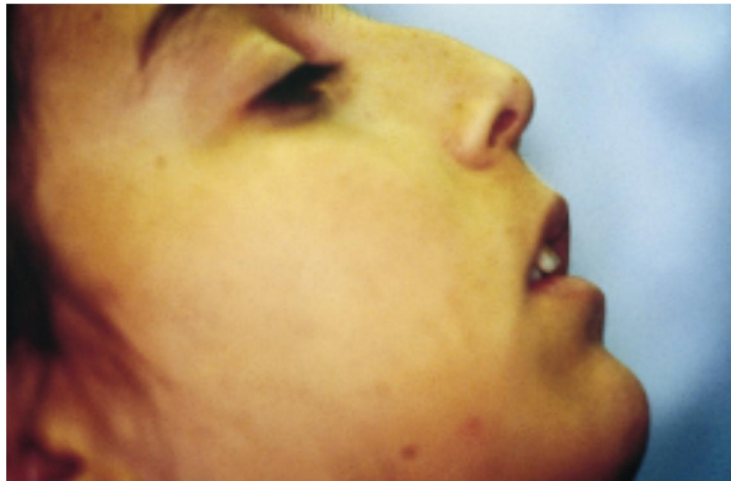


Figura 2 – Redes esofágicas num paciente com Síndrome de Plummer-Vinson (Mnif *et al.*, 2010)



Figuras 3 e 4 – Deformações ósseas na maxila e mandíbula num paciente com talassémia beta (Soriano *et al.*, 2002).



Figura 5 – Eritema e atrofia papilar envolvendo o bordo lateral da língua (devido a anemia por deficiência em vitamina B12) (Pontes *et al.*, 2009).



Figura 6 – Hemorragia gengival espontânea num paciente de 10 anos com anemia aplásica (Sepúlveda *et al.*, 2006).

ANEXO 2 – TABELAS

Anemias	Exemplos
Relacionadas com hemorragia	Anemia ferropénica; Síndrome de Plummer-Vinson
Hemolíticas	Anemia por deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase; anemia induzida por medicamentos; anemia mediada pelo sistema imunitário
Hemoglobinopatias	Anemia falciforme; talassémia
Anemias hipoproliferativas	Anemia por deficiência em vitamina B12; anemia por deficiência em ácido fólico; anemia aplásica

Tabela 1 – Classificação das anemias de acordo a patogénese (Derossi & Raghavendra, 2003)